

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 15 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591773

研究課題名(和文)MRI所見による新たな食道癌治療効果判定法の確立

研究課題名(英文)MRI of locally advanced esophageal cancer: response evaluation to chemoradiotherapy

研究代表者

平賀 聖久(Kiyohisa, Hiraka)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・研究員

研究者番号：50335973

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、食道癌に対する放射線・化学療法の治療効果を予測する画像パラメーターについて研究した。予備研究として食道造影での治療効果判定に関する研究をおこなった。この結果、治療前後での狭窄率の変化が治療効果と相関していることが判明した。主研究はMRI拡散強調画像を用い、治療効果判定について検討した。登録症例31例のうち、20例で治療効果判定が可能であった。根治的放射線化学療法を行った10例では、治療前および治療後のMRI所見と治療効果との関連は認められなかった。術前放射線化学療法を行った10例では、治療後のADC値と治療前後での変化率が、治療効果と有意に関連していた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we studied the image parameters to predict the therapeutic effect of radiotherapy/chemoradiotherapy for esophageal cancer. We had done research on the response evaluation using the barium swallow as a preliminary study, and the result was that the change in the percent esophageal stenosis before and after treatment was correlated with the therapeutic response. Our main study was the response evaluation using the MRI including diffusion-weighted images. Of the 31 cases registered cases, treatment response were evaluated in 20 cases. There was no relationship between the treatment response and the MRI findings before and after treatment in the 10 cases that underwent the definitive chemoradiotherapy. Apparent diffusion coefficient (ADC) values and change of them were significantly associated with treatment response in the 10 cases that underwent preoperative chemoradiotherapy.

研究分野：放射線科学

科研費の分科・細目：8216

キーワード：食道癌 放射線化学療法 MRI

1. 研究開始当初の背景

食道癌は予後不良な疾患であり、手術不能な進行癌となった場合には放射線・化学療法などの集学的治療が施行される。放射線・化学療法の治療効果を判定する際には、一般的にX線所見やCTなどの形態情報を判断材料として用いるが、精度に劣ることから最近では重要視されない傾向にある。近年MRIは生体の細胞レベルの変化を画像化し、よりミクロな形態変化を評価することが可能となっており、悪性固形腫瘍の治療効果を予測できるという知見がある。

2. 研究の目的

食道癌の治療においてMRIを用いた効果判定を用い、治療効果を正確に評価・予測し得る指標を構築することである。

3. 研究の方法

対象は未治療の食道癌で、術前補助療法を含めた放射線・化学療法を予定された患者とした。治療前・治療中・治療後の時点で、MRIを行い通常のパラメーターに加え、見かけの拡散係数(ADC)を計測した。治療効果判定は食道癌取扱い規約に基づき行うこととした。また、従来より治療効果の指標として用いられる消化管造影についても治療効果判定についての検討を行うこととした

4. 研究成果

【対象】

食道癌に対し放射線もしくは放射線化学療法を行い、治療前後にMRI撮像を行った患者、31名が登録された。平均年齢は72歳、男性24名、女性8名であった。臨床病期は1期が1例、2期が5例、3期が25例であった。治療は放射線併用化学療法が29例に施行され、2例のみが放射線治療単独であった。放射線治療は、術前照射(n=10)は41.4Gy、根治照射(n=21)は65.4Gyが処方された。化学療法はFP療法(5-FU、CDDP)が施行された。

【検査】

MR装置は3.0T Intera Achieva (Philips Healthcare)を使用した。撮像プロトコールは以下の通りである。

受信コイル: 32 channel torso-cardiac coil、SENSE Factor: 3、TR: 4000msec、TE: 60msec、Flip angle: 90deg、FOV: 360 x 401(mm)、Multi-transmit: on、Slice thickness: 4mm、b factors of 500, 750, 1000 s/mm<sup>2</sup>

MRI撮像後のデータについて、治療前、後のADC値を計測した。具体的には、MRI横断像での腫瘍最大断面にROIを設定し、その平均値を使用した。MRI検査は、治療前および治療後-1~9日(中央値1日)に施行された。

【検討項目】

1. 治療前後でのADC値の推移

2. 治療奏功群と非奏功群でのADC値の変化  
治療効果判定は、術前治療群では、病理結果を基にGrade2,3を奏功群、Grade0,1を非奏

功群とした。根治的治療群については内視鏡所見および臨床所見を加味し、治療効果判定を、完全奏功(CR)、部分奏功(PR)、安定(SD)、進行(PD)と判断した。

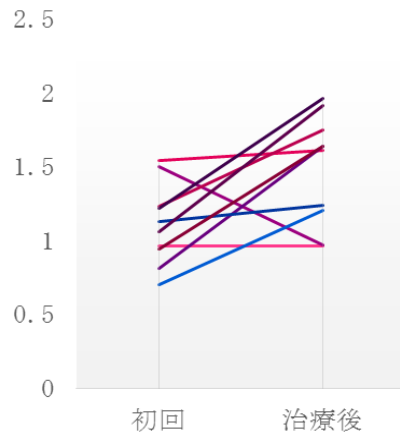
統計解析にはWilcoxonの符号付順位検定および順位和検定を用い、P<0.05を統計学的有意とした。

術後標本の病理組織学的効果判定 (食道癌取扱い規約)	
Grade 0	癌組織・癌細胞に治療効果を認めない。
Grade 1	増殖しようと判断される癌細胞が組織切片で1/3以上。
Grade 2	増殖しようと判断される癌細胞が組織切片で1/3未満。
Grade 3	増殖しようと判断される癌細胞が全くみられない。

【結果】

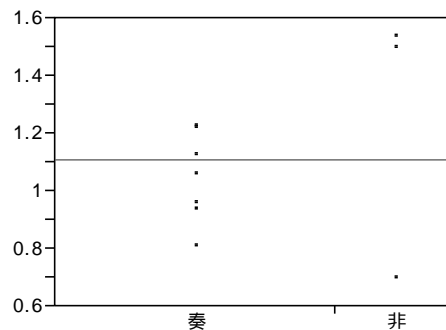
研究期間内に治療効果が判定できた症例は、根治的治療が10例、術前治療が10例であった。

根治的治療：奏功群(CR、PR、n=7)と非奏功群(SD、PD、n=3)を比較した。治療前、治療後のADC値は有意差を認めなかった。



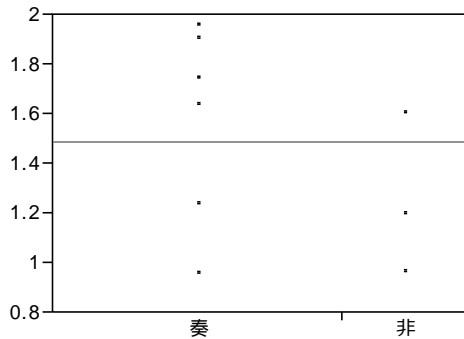
(図) 根治的治療群の治療前後のADC値

治療前のADCは、奏功群(0.81-1.23)が非奏功群(0.70-1.54)で、両群に有意差を認めなかった。



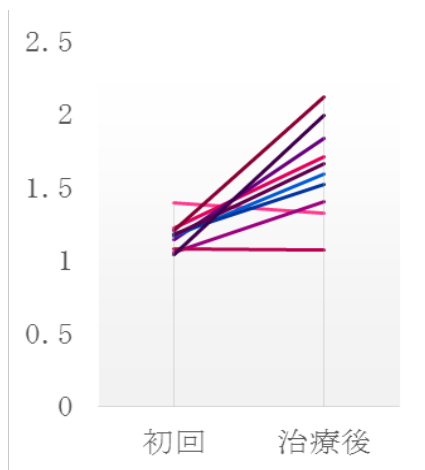
(図) 治療前のADC値

治療後の ADC も奏功群 (0.81-1.23) と非奏功群 (0.97-1.61) で有意差を認めなかった。



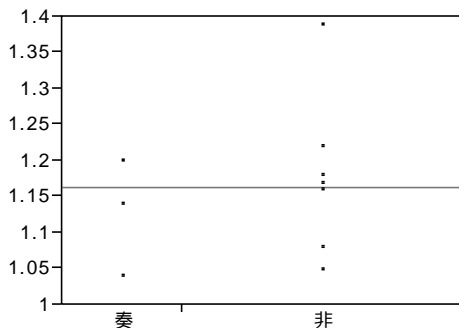
(図) 治療後の ADC 値

術前治療群 : ADC 値は治療前 (0.96-1.39) に比べ、治療後 (1.07-2.12) で有意に高かった (P=0.039)。



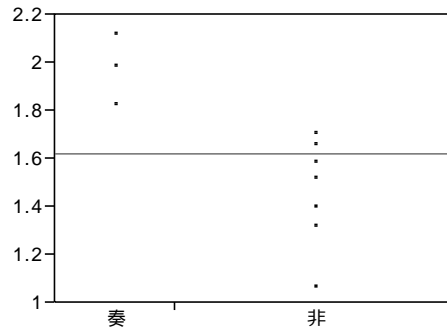
(図) 術前治療群の治療前後の ADC 値

治療前の ADC は、奏功群 (1.04-1.20) と非奏功群 (0.96-1.39) で有意差を認めなかった。

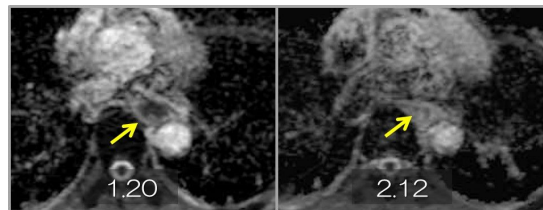


(図) 奏功群と非奏功群の治療前 ADC 値

治療後の ADC は、奏功群 (1.66-2.12) が非奏功群 (1.07-1.80) より有意に高かった (P<0.01)。



(図) 奏功群と非奏功群の治療後 ADC 値



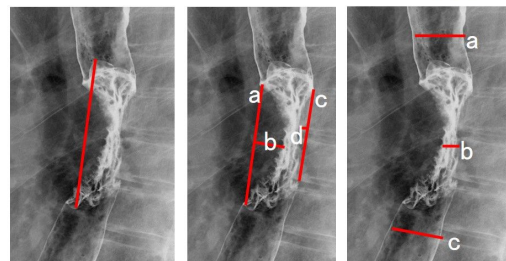
(図) 奏功群の 1 例。治療後の ADC は上昇している。

\* 消化管造影による治療効果判定

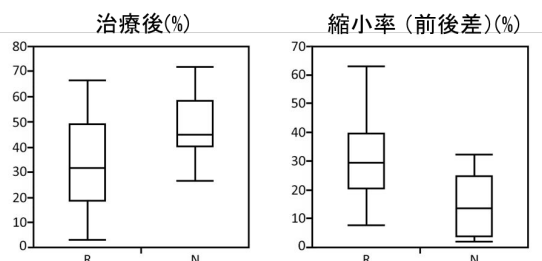
【方法】術前放射線化学療法 (化学療法 : low dose FP、放射線治療 : 対向 2 門 41.3 ± 1.8Gy) が施行され、手術後の病理学的検索にて治療効果を評価しえた 34 人の進行食道癌患者 (男 : 女 = 30 : 4、平均年齢 62 ± 10 歳) を対象とした。腫瘍病期は T2 が 2 例、T3 が 23 例、T4 が 9 例であった。食道造影は 170W/V/%硫酸バリウムを使用し、20 造影法で行った。撮影体位は正面と第一、第二斜位で行い、腫瘍の計測は、食道壁が最も伸展したシリーズを選択した。治療終了から検査までの期間は 0-28 日、治療終了から手術までの期間は 22-76 日であった。

1) 長径、2) 面積、3) 狭窄率について治療前、治療後、治療前後の変化を奏功群、非奏功群で比較した (奏功群と非奏功群の定義は前述)。

- 1) 長径 = 腫瘍の最大長径
- 2) 面積\* =  $a \times b + c \times d$
- 3) 狭窄率 =  $1 - \left[ \frac{2 \times (b)}{(a) + (c)} \right] \times 100$



【結果】術後の病理結果は、奏功 22 例 (grade 3 = 12 例、grade 2 = 10 例)、非奏功 12 例 (grade 1 = 9 例、grade 0 = 3 例)であった。腫瘍の長径、面積については治療前、治療後、治療前後の変化、いずれも有意差は認められなかった。治療後の狭窄率は奏功群 (33.0% ± 18.5)、非奏功群 (48.0 ± 12.9) で有意差を認めた (P=0.02)。また狭窄率の前後差も、奏功群 (31.5% ± 13.9) と非奏功群 (14.4% ± 10.7) で有意差を認めた (P=.0008)。



また奏功、非奏功を鑑別する狭窄率の前後差のカットオフ値は 18.8% であり、その値における感度は 91%、特異度 75% であった。

#### 【考察】

近年、MRI 拡散強調画像は腫瘍性疾患の悪性度評価に用いられ、放射線・化学療法の治療効果予測・判定にも有用とされている。本研究では、食道癌の ADC 値は、術前治療群において治療により全体に上昇し、奏功群でその傾向が顕著であった。一般的に、放射線治療ないし化学療法後には腫瘍壊死やアポトーシスが惹起されるため、プロトンの拡散制限が軽減し、ADC 値が上昇するというメカニズムが最も考えられている。脳腫瘍や脳幹部悪性腫瘍 (乳癌、肝癌、直腸癌など) では、放射線化学療法後に ADC 値が上昇するという報告が多い。Aoyagi らによる食道癌の検討では、腫瘍の間質増生や血管新生が多いと ADC 値が低い。また CRT 前の ADC 値が低いと治療効果、予後ともに悪い、と報告している。本検討では、CRT 前 ADC 値の治療効果による差は認められなかったが、組織学的な差異、症例数の少なさ等が理由の一つとして考えられる。しかしながら、ADC 値は治療に伴い明らかに変化が認められており、治療後の ADC 値および治療前後の差が、CRT の治療効果判定に有用である可能性が十分に示されたと思われる。一方、消化管造影も古典的ではあるが、今なお食道癌の治療効果判定として用いられている。元来、食道癌は多様な形態を呈する管腔臓器の腫瘍であるため、正確な腫瘍の計測は難しい。また放射線治療や化学療法後の食道癌は、線維化などの炎症性変化を伴い、著効例でも壁肥厚が残存することがあるため、治療後の評価はさらに困難である。こういった背景から、食道癌取り扱い規約 (第 10 版 2007 年 4 月) では、放射線療法および化学療法の効果判定基準に国際基準 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

(RECIST) が採用され、食道原発巣は非標的臓器 (測定不能病変) に分類されている。今回の検討では、消化管造影での狭窄率の前後差が治療奏功・非奏功を鑑別する最も有用な指標であった。狭窄率は食道癌の深部浸潤とともに高くなることから、治療に伴う腫瘍のボリュームの変化も反映しているものと思われる。消化管造影も、食道癌の放射線化学療法後の治療効果判定として有用と思われる。

以上のように MRI 拡散強調画像による機能的な画像診断、消化管造影による形態的な画像診断、両者を駆使することで食道癌の正確な治療効果判定が可能であることが示された。本研究から、食道癌の診療において極めて意義深い結果が得られたと考えている。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Role of barium esophagography in patients with locally advanced esophageal cancer: evaluation of response to neoadjuvant chemoradiotherapy.

Tsurumaru D, Hiraka K, Komori M, Shioyama Y, Morita M, Honda H.

Radiol Res Pract. 2013;2013:502690. doi: 10.1155/2013/502690. Epub 2013 Dec 4.

〔学会発表〕(計 3 件)

1. ECR2011

Clinical Role of Double-Contrast Barium Esophagography in Patients with Esophageal Cancer: Determination of Therapeutic Strategy in the Course of Neoadjuvant Chemoradiotherapy

Daisuke Tsurumaru, Kiyohisa Hiraka, Masahiro Komori, Satoshi Kawanami, Yoshiyuki Shioyama, Hiroshi Honda

2. 第 70 回日本医学放射線学会総会

食道癌術前化学放射線療法 (NACRT) の効果判定における食道造影 X 線検査の有用性  
鶴丸大介, 平賀聖久, 川波 哲, 古森正宏, 松浦秀司, 塩山善之, 本田 浩

3. 第 176 回日本医学放射線学会九州地方会

食道癌に対する放射線化学療法の治療効果判定: MRI 拡散強調画像を用いた初期検討  
鶴丸大介, 平賀聖久, 古森正宏, 西牟田雄祐, 浅山良樹, 松尾芳雄, 阿部光一郎, 中村和正, 本田浩

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

平賀 聖久 (HIRAKA Kiyohisa)

九州大学・医学研究院・共同研究員

研究者番号: 50335973

(2) 研究分担者

鶴丸 大介 (TSURUMARU Daisuke)  
九州大学・大学病院・助教  
研究者番号：90419565

本田 浩 (HONDA Hiroshi)  
九州大学・医学研究院・教授  
研究者番号：90145433

松尾 芳雄 (MATSUO Yoshio)  
九州大学・大学病院・助教  
研究者番号：50419595

宮坂 光俊 (MIYASAKA Mitsutoshi)  
九州大学・大学病院・医員  
研究者番号：10457434

西牟田 雄祐 (NISHIMUTA Yusuke)  
九州大学・大学病院・医員  
研究者番号：80529834

佐々木 智成 (SASAKI Tomonari)  
九州大学・大学病院・講師  
研究者番号：10380437